

N

PCT/EP 99 / 05636

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

REC'D 07 OCT 1999

WIPO

PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Bescheinigung

EP 99 / 5636

09 / 76 28 93

ET HU

Die Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH in Frankfurt am Main/Deutschland
hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Substituierte 4-Amino-2-aryl-primidine, ihre Herstellung, ihre
Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Präparate"

am 13. August 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 9. Juni 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

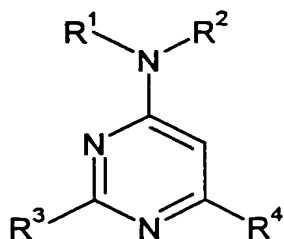
Im Auftrag

Hiebinger

Aktenzeichen: 198 36 697.3

5 Substituierte 4-Amino-2-aryl-pyrimidine, ihre Herstellung, ihre Verwendung und sie
enthaltende pharmazeutische Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



10

in der R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die unten angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle
Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum
Beispiel von Herz-Kreislaufkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris,
15 Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I
haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem
Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und
Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt
verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von
20 Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung zur Therapie und Prophylaxe der
bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür,
sowie pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten.

cGMP ist ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, der über die Modulation cGMP-
25 abhängiger Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanäle eine Reihe von
pharmakologischen Effekten auslöst. Beispiele sind die Glattnuskelrelaxation, die
Inhibition der Thrombozytenaktivierung und die Hemmung von

Glattmuskelzellproliferation und Leukozytenadhäsion. cGMP wird durch partikuläre und lösliche Guanylatcyclasen als Antwort auf eine Reihe extrazellulärer und intrazellulärer Stimuli produziert. Im Falle der partikulären Guanylatcyclasen erfolgt die Stimulation im wesentlichen durch peptidische Signalstoffe, wie dem atrialen natriuretischen Peptid oder dem cerebralen natriuretischen Peptid. Die löslichen Guanylatcyclasen (sGC), bei denen es sich um cytosolische, heterodimere Hämproteine handelt, werden dagegen im wesentlichen durch eine Familie niedermolekularer, enzymatisch gebildeter Faktoren reguliert. Wichtigstes Stimulans ist das Stickstoffmonoxid (NO) oder eine nahe verwandte Spezies. Die Bedeutung anderer Faktoren wie Kohlenmonoxid oder dem Hydroxylradikal ist noch weitgehend ungeklärt. Als Aktivierungsmechanismus der Aktivierung durch NO wird die Anbindung von NO an das Häm unter Ausbildung eines pentakoordinierten Häm-Nitrosyl-Komplexes diskutiert. Die damit verbundene Freisetzung des im Basal-Zustand an das Eisen gebundenen Histidins überführt das Enzym in die aktivierte Konformation.

Aktive lösliche Guanylatcyclasen setzen sich aus je einer α - und einer β -Untereinheit zusammen. Von den Untereinheiten wurden mehrere Subtypen beschrieben, die sich untereinander bezüglich Sequenz, gewebespezifischer Verteilung und Expression in verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden. Die Subtypen α_1 und β_1 werden hauptsächlich in Gehirn und Lunge exprimiert, während β_2 vor allem in Leber und Niere gefunden wird. In humanem fötalen Gehirn konnte der Subtyp α_2 nachgewiesen werden. Die als α_3 und β_3 bezeichneten Untereinheiten wurden aus menschlichem Gehirn isoliert und sind homolog zu α_1 und β_1 . Neuere Arbeiten weisen auf eine α_{21} -Untereinheit hin, die ein Insert in der katalytischen Domäne enthält. Alle Untereinheiten zeigen große Homologien im Bereich der katalytischen Domäne. Die Enzyme enthalten vermutlich ein Häm pro Heterodimer, das über β_1 -Cys-78 und/oder β_1 -His-105 gebunden ist und Teil des regulatorischen Zentrums ist.

Unter pathologischen Bedingungen kann die Bildung Guanylatcyclase-aktivierender Faktoren vermindert sein oder es kann durch das vermehrte Auftreten freier Radikale ein verstärkter Abbau derselben erfolgen. Die daraus resultierende verminderte Aktivierung der sGC führt über die Abschwächung der jeweiligen cGMP-vermittelten Zellantwort beispielsweise zum Anstieg des Blutdrucks, zur Plättchenaktivierung oder zu vermehrter Zellproliferation und Zelladhäsion. Als Folge kommt es zur Ausbildung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler und instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen oder erektiler Dysfunktion. Die pharmakologische Stimulation der sGC bietet eine Möglichkeit zur Normalisierung der cGMP-Produktion und erlaubt damit die Behandlung bzw. Prävention derartiger Krankheiten.

Zur pharmakologischen Stimulation der sGC wurden bisher fast ausschließlich Verbindungen verwendet, deren Wirkung auf einer intermediären NO-Freisetzung beruht, beispielsweise organische Nitrate. Der Nachteil dieser Behandlungsweise liegt in der Toleranzentwicklung und Wirkungsabschwächung und der deshalb erforderlich werdenden höheren Dosierung.

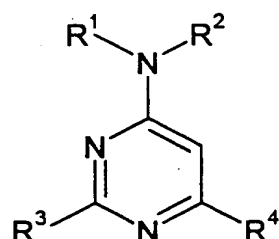
Verschiedene nicht über eine NO-Freisetzung wirkende sGC-Stimulatoren wurden von Veseley in einer größeren Zahl von Arbeiten beschrieben. Die Verbindungen, bei denen es sich zumeist um Hormone, Pflanzenhormone, Vitamine oder zum Beispiel Naturstoffe wie Echsengifte handelt, zeigen jedoch durchweg nur schwache Effekte auf die cGMP-Bildung in Zellsaten (D. L. Veseley, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Veseley, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Eine Stimulation Häm-freier Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX wurde durch Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35) nachgewiesen. Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116 (1985) 307) beschrieben für Diphenyliodoniumhexafluorophosphat eine blutdrucksenkende Wirkung und führten diese auf eine Stimulation der sGC zurück. Isoliquiritiginin, das an isolierten Rattenaorten eine relaxierende Wirkung zeigt, aktiviert laut Yu et al. (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587) ebenfalls die sGC. Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) und Wu et

al. (Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) wiesen eine sGC-stimulierende Aktivität von 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-indazol nach und demonstrierten eine antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung.

- 5 Verschiedene 4-Amino-2-aryl-pyrimidine sind bereits bekannt. So werden in der EP-A-55 693 Pyrimidine beschrieben, die in der 2-Position durch eine Phenylgruppe substituiert sind und die sich als Gegenmittel zum Schutz von Kulturpflanzen vor der phytotoxischen Wirkung von Herbiziden eignen. In der EP-A-136 976 werden 2-Phenylpyrimidine beschrieben, die Regulatoren des Pflanzenwachses sind. Für bestimmte 2-Phenylpyrimidine, die in der 4-Position unter anderem eine Aminogruppe als Substituenten tragen können, wird in der EP-A-555 478 beschrieben, daß sie das Lernvermögen und die Gedächtnisleistung verbessern.

- 15 Überraschend wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Pyrimidine der Formel I eine starke Guanylatcyclase-Aktivierung bewirken, aufgrund derer sie zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel I,



in der

- 25 R^1 für (C_1-C_8) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkyl-S(O)_m-, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann, (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und

Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR^7 und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$

5 und Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ - substituiert sein kann, steht;

und

R^2 für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl-S(O)}_m$ -, $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ und Aryl substituiert sein kann, $(\text{C}_3\text{-C}_9)\text{-Cycloalkyl}$, das durch

ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen

bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR^7 und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe

15 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ und Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ - substituiert sein kann, steht;

oder

$\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R^1 und R^2 tragenden Stickstoffatom ein weiteres Hetero-Ringglied aus der Reihe O,

20 NR^7 und S(O)_m enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, Hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $\text{R}^8\text{R}^9\text{N}$, Hydroxycarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$ und $\text{R}^8\text{R}^9\text{N-CO}$ substituiert sein kann;

25 R^3 für Aryl steht;

R^4 für $(\text{C}_2\text{-C}_5)\text{-Alkyl}$, Trifluormethyl oder Aryl steht;

R^5 und R^6 für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ stehen oder die Gruppe $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ für einen über ein Ringstickstoffatom

30

- gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R^5 und R^6 tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe $S(O)_m$ oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der an Ringkohlenstoffatomen
- 5 einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino tragen kann und an einem Ringstickstoffatom einen Rest R^7 tragen kann;

R^7 für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxycarbonyl-(C₁-C₄)-alkyl, ((C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl)-(C₁-C₄)-alkyl, R^8R^9N -CO-(C₁-C₄)-alkyl, R^{10} -SO₂ oder Aryl steht, wobei R^7 dann, wenn diese Gruppe an einem für R^1R^2N stehenden Piperazinorest steht, nicht für carbocyclisches Aryl oder carbocyclisches Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- stehen kann;

- 15 R^8 und R^9 für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl stehen;

R^{10} für (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl oder R^8R^9N steht;

- 20 Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-Alkyl, -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, NH-CHO, -NH-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, CO-OH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl, CHO und CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- 25

- Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere gleiche oder
- 30 verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

m für 0, 1 oder 2 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

5

wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind, in denen gleichzeitig R^4 für tert-Butyl oder Trifluormethyl steht, R^3 für Phenyl steht, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, $-O-R^{11}$ und CF_3 substituiert sein kann, R^1R^2N für $R^{11}-NH$, $(R^{11})_2N$ oder $R^{12}R^{13}N-(CH_2)_p-NH$ steht, p für 2 oder 3 steht, R^{11} für gesättigtes unsubstituiertes (C_1-C_4) -Alkyl- steht und R^{12} und R^{13} für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und R^{11} stehen oder die Gruppe $R^{12}R^{13}N$ für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R^{12} und R^{13} tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-
 15 Ringglied noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen Arylrest oder durch einen Aryl- (C_1-C_4) -alkylrest substituiert sein kann, wobei die Arylgruppe durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, $-O-R^{11}$ und CF_3 substituiert sein kann.

20

Können Gruppen oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I vorkommen, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

25 Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen oder in Aminogruppen, oder wenn sie substituiert sind. Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, die n-Isomeren dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, sec-Butyl, tert-
 30 Butyl (= t-Butyl), Neopentyl, 3,3-Dimethylbutyl. Unter dem Begriff Alkyl sind hier neben gesättigten Alkylresten ausdrücklich auch ungesättigte Alkylreste zu

verstehen, also Alkylreste, die eine oder mehrere Doppelbindungen und/oder eine oder mehrere Dreifachbindungen enthalten, also Alkenylreste und Alkynylreste. Beispiele für solche Reste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest, der 2-Methyl-2-propenylrest, der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 3-Butinylrest. Sind Alkylreste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert, so sind sie bevorzugt durch einen, zwei oder drei, insbesondere durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Substituenten können sich an beliebigen Kohlenstoffatomen des Alkylrestes befinden.

Cycloalkyl ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder Cyclononyl, die alle auch wie angegeben substituiert sein können, zum Beispiel durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene (C_1 - C_4)-Alkylreste, insbesondere durch Methyl, und/oder durch Hydroxy. Sind Cycloalkylreste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert, so sind sie bevorzugt durch einen, zwei, drei oder vier, insbesondere durch einen oder zwei, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Beispiele für solche substituierten Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl, 4-tert-Butylcyclohexyl, 4-Hydroxycyclohexyl, 4-Aminocyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl. Substituenten können sich an beliebigen Kohlenstoffatomen des Cycloalkylrestes befinden.

Carbocyclische Arylreste wie Phenylreste und Naphthylreste und Heteroarylreste, können, soweit nicht anders angegeben, unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, die sich in beliebigen Positionen befinden können. Soweit nicht anders angegeben, können in diesen Resten als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten. Sind in Verbindungen der Formel I Nitrogruppen als Substituenten vorhanden, so können insgesamt nur bis zu zwei Nitrogruppen im Molekül vorhanden sein. Trägt ein Arylrest wie zum Beispiel ein Phenylrest wiederum einen Phenylrest als Substituenten, so kann in letzterem der Benzolring auch wiederum unsubstituiert

sein oder durch einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, zum Beispiel durch Reste aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyan, Hydroxycarbonyl, ((C₁-C₄)-Alkoxy)carbonyl, Aminocarbonyl, Nitro, Amino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-((C₁-C₄)-alkyl)amino und ((C₁-C₄)-Alkyl)carbonylamino.

In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden, in disubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position befinden. In trisubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. Naphthyl kann 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl sein. In monosubstituierten 1-Naphthylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position befinden, in monosubstituierten 2-Naphthylresten in der 1-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position. Auch in mehrfach substituierten Naphthylresten, zum Beispiel zweifach oder dreifach substituierten Naphthylresten, können sich die Substituenten in allen möglichen Positionen befinden.

Soweit nicht anders angegeben, leiten sich Heteroarylreste, Reste von gesättigten heterocyclischen Ringen und Reste von Ringen, die von zwei an ein Stickstoffatom gebundenen Gruppen zusammen mit diesem Stickstoffatom gebildet werden, bevorzugt von Heterocyclen ab, die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Ringheteroatome enthalten, besonders bevorzugt von Heterocyclen, die ein oder zwei oder drei, insbesondere ein oder zwei, gleiche oder verschiedene Heteroatome enthalten. Soweit nicht anders angegeben, können die Heterocyclen monocyclisch oder polycyclisch sein, zum Beispiel monocyclisch, bicyclisch oder tricyclisch. Bevorzugt sind sie monocyclisch oder bicyclisch, insbesondere monocyclisch. Die Ringe enthalten bevorzugt 5, 6 oder 7-Ringglieder. Beispiele für monocyclische und bicyclische heterocyclische Systeme, von denen sich in den

Verbindungen der Formel I vorkommende Reste ableiten können, sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3-Dioxol, 1,3-Oxazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2-Thiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Thiopyran, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,4,5-Tetrazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, 1,3-Oxazepin, 1,3-Thiazepin, Indol, Benzothiophen, Benzofuran, Benzothiazol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Thienothiophene, 1,8-Naphthyridin und andere Naphthyridine, Pteridin, oder Phenothiazin, alle jeweils in gesättigter Form (Perhydro-Form) oder in teilweise ungesättigter Form (zum Beispiel Dihydro-Form und Tetrahydro-Form) oder in maximal ungesättigter Form, soweit die betreffenden Formen bekannt und stabil sind. Zu den in Betracht kommenden Heterocyclen gehören somit beispielsweise auch die gesättigten Heterocyclen Pyrrolidin, Piperidin, Perhydroazepin (Hexamethylenimin), Piperazin, Morpholin, 1,3-Thiazolidin und Thiomorpholin. Der Sättigungsgrad von heterocyclischen Gruppen ist bei den einzelnen Definitionen angegeben. Ungesättigte Heterocyclen können zum Beispiel eine, zwei oder drei Doppelbindungen im Ringsystem enthalten. 5-Ringe und 6-Ringe in monocyclischen und polycyclischen Heterocyclen können insbesondere auch aromatisch sein.

Heterocyclische Reste können über jedes geeignete Ringkohlenstoffatom gebunden sein. Stickstoffheterocyclen, zum Beispiel Pyrrol, Imidazol, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, 1,3-Thiazolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Piperazin etc., können auch über jedes geeignete Ringstickstoffatom gebunden sein, insbesondere, wenn der betreffende Stickstoffheterocyclus an ein Kohlenstoffatom gebunden ist. Beispielsweise kann ein Thienylrest als 2-Thienylrest oder 3-Thienylrest vorliegen, ein Furanrest als 2-Furylrest oder 3-Furylrest, ein Pyridylrest als 2-Pyridylrest, 3-Pyridylrest oder 4-Pyridylrest, ein Piperidinrest als 1-Piperidylrest, 2-Piperidylrest, 3-Piperidylrest oder 4-Piperidylrest, ein (Thio)Morpholinrest als 2-(Thio)Morpholinylrest, 3-(Thio)Morpholinylrest oder 4-(Thio)Morpholinylrest (= (Thio)Morpholinorest). Ein Rest, der sich vom 1,3-Thiazol ableitet, kann über die 2-

Position, die 3-Position, die 4-Position oder die 5-Position gebunden sein, ein Rest, der sich vom Imidazol ableitet, über die 1-Position, die 2-Position, die 4-Position oder die 5-Position.

- 5 Soweit nicht anders angegeben, können die heterocyclischen Gruppen unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Die Substituenten in Heterocyclen können sich in beliebigen Positionen befinden, beispielsweise in einem 2-Thienylrest oder 2-Furylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 3-Thienylrest oder 3-Furylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 2-Pyridylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 3-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 4-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 3-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position.
- 15 Soweit nicht anders angegeben, können als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten, im Falle von gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclen als weitere Substituenten auch die Oxogruppe und die Thioxogruppe. Substituenten an einem Heterocyclus wie auch Substituenten an einem Carbocyclus können auch einen Ring bilden, es können also an ein Ringsystem weitere Ringe ankondensiert sein, so daß zum Beispiel cyclopenta-kondensierte, cyclohexa-kondensierte oder benzo-kondensierte Ringe vorliegen können. Soweit nicht anders angegeben, kommen als Substituenten an einem substituierbaren Stickstoffatom eines Heterocyclus zum Beispiel
- 20 unsubstituierte und substituierte (C₁-C₄)-Alkylreste, Arylreste, Acylreste wie CO-(C₁-C₄)-Alkyl oder CO-Aryl, oder Sulfonylreste wie SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl oder SO₂-Aryl in Betracht. Geeignete Schwefelheterocyclen können auch als S-Oxide oder S,S-Dioxide vorliegen, das heißt an Stelle eines Schwefelatoms die Gruppe S(=O) oder die Gruppe S(=O)₂ enthalten. Geeignete Stickstoffheterocyclen können auch als N-
- 25 Oxide oder als Quartärsalze mit einem von einer physiologisch verträglichen Säure
- 30

abgeleiteten Anion als Gegenion vorliegen. Pyridylreste können zum Beispiel als Pyridin-N-oxide vorliegen.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

5

Die vorliegende Erfindung umfaßt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel I. In den Verbindungen der Formel I enthaltene Asymmetriezentren können alle unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Enantiomeren und Diastereomeren, ebenso Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen

- 15 Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie, zum Beispiel an Cycloalkylgruppen, sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder
- 20 Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe eines
- 25 Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

- Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische
- 30 Gruppen, so sind auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze Gegenstand der Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch

verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze,

5 Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren.

Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in Form ihrer Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und

erfindungsgemäß verwendet werden, zum Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure,

Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoesäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure,

15 Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine (Zwitterionen) zu der Erfindung. Salze können aus

20 den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder

auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel I, die

25 sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Reaktionen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen.

30 Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der

Verbindungen der Formel I wie zum Beispiel Ester, und Pro-Drugs und aktive Metabolite.

Bevorzugt steht R^1 für (C_1-C_8) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkyl-S(O)_m-, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann. Bevorzugt steht R^2 für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkyl-S(O)_m-, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann. Besonders bevorzugt ist es, wenn R^1 für (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_3-C_9) -Cycloalkyl steht und R^2 für Wasserstoff steht oder wenn R^1 und R^2 für gleiches oder verschiedenes (C_1-C_8) -Alkyl stehen, wobei die Reste unsubstituiert oder substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt ist, wenn R^1 für (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R^2 für Wasserstoff steht. Wenn R^1 für (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder für den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR^7 und $S(O)_m$ enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Aryl- (C_1-C_4) -alkyl- substituiert sein kann, steht, dann steht R^2 bevorzugt für Wasserstoff. Ein für R^1 oder R^2 stehender Alkylrest ist bevorzugt ein unsubstituierter oder substituierter (C_1-C_4) -Alkylrest. Ein für R^1 oder R^2 stehender (C_3-C_9) -Cycloalkyl rest ist bevorzugt ein unsubstituierter oder substituierter (C_3-C_7) -Cycloalkylrest.

Neben den vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen von R^1 und R^2 ist es weiterhin bevorzugt, wenn die Gruppe R^1R^2N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R^1 und R^2 tragenden

- 5 Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe $S(O)_m$ oder ein einen Rest R^7 tragendes Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, R^8R^9N , Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl und R^8R^9N-CO substituiert sein kann. Ein für R^1R^2N stehender Rest eines

heterocyclischen Ringes leitet sich bevorzugt von einem 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring ab, besonders bevorzugt vom Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin (und seinen S-Oxiden) oder Piperazin, die wie angegeben substituiert sein können, ganz besonders bevorzugt vom unsubstituierten Piperidin, Morpholin oder Thiomorpholin (und seinen S-Oxiden) oder vom N-Methylpiperazin.

15

Die für R^3 stehende Arylgruppe steht bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt für substituiertes Phenyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, das durch einen oder zwei der oben für Aryl angegebenen Substituenten substituiert ist. Speziell bevorzugt steht R^3 für Phenyl, das durch ein oder zwei Substituenten aus der Reihe Halogen und (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist, darüber hinaus bevorzugt für Phenyl, das durch Chlor oder Methyl substituiert ist. Der Substituent in einer für R^3 stehenden einfach substituierten Phenylgruppe steht bevorzugt in der para-Position.

20

- 25 R^4 steht bevorzugt für (C_2-C_5) -Alkyl, Trifluormethyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt für geradkettiges oder verzweigtes (C_3-C_4) -Alkyl, zum Beispiel n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl.

30

Aryl steht bevorzugt für Phenyl oder 5-gliedriges oder 6-gliedriges monocyclisches Heteroaryl mit einem oder zwei, insbesondere einem Heteroatom aus der Reihe N, O und S, die wie angegeben substituiert sein können, besonders bevorzugt für

unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Thienyl oder Furyl, ganz besonders bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl.

- 5 Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen einer oder mehrere der darin enthaltenen Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind. Auch von allen bevorzugten Verbindungen der Formel I umfaßt die vorliegende Erfindung alle ihre stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, die im folgenden erläutert sind und nach denen die erfindungsgemäßen Verbindungen erhältlich sind. Die Herstellung der Verbindungen
- 15 der Formel I kann erfolgen, indem zunächst in an sich bekannter Weise ein Amidin der Formel II mit einem in der 3-Position einen Rest R^4 tragenden 3-Oxopropionsäureester der Formel III zu einem 4-Hydroxypyrimidin der Formel IV umgesetzt wird. R in der Formel III steht zum Beispiel für (C_1-C_4) -Alkyl wie Methyl oder Ethyl. Das Hydroxypyrimidin der Formel IV wird anschließend aktiviert, zum
- 20 Beispiel durch Überführung in ein 4-Halogenpyrimidin. Beispielsweise läßt sich die Verbindung der Formel IV durch Umsetzung mit einem Phosphorhalogenid wie Phosphoroxychlorid in das 4-Chlorpyrimidin der Formel V überführen. Durch Umsetzung der Verbindung der Formel V (oder eines anderen reaktiven Derivats des Hydroxypyrimidins) mit dem gewünschten Amin der Formel VI wird dann unter
- 25 Austausch des Chlors gegen die Aminogruppe die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I erhalten. Geeignete Lösungsmittel für diese Austauschreaktion sind zum Beispiel Wasser, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methylpyrrolidon (NMP), oder Kohlenwasserstoffe oder halogenierte
- 30 Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol oder Dichlorbenzol.



15 Einzelfalles können die Zwischenstufen aber ohne Zwischenisolierung weiter umgesetzt werden. In den so erhaltenen Verbindungen können zudem funktionelle Gruppen umgewandelt werden. Beispielsweise können Thioethergruppierungen durch Oxidation mit einer Peroxyverbindung wie 3-Chlorperbenzoesäure oder Monoperoxyphthalsäure oder Wasserstoffperoxid in Sulfone oder Sulfoxide

umgewandelt werden, oder es können Carbonsäureestergruppen zu den Carbonsäuren verseift werden.

- Alle Reaktionen zur Synthese der Verbindungen der Formel I sind dem Fachmann an sich wohlbekannt und können unter Standardbedingungen nach oder analog zu
- 5 Literaturvorschriften durchgeführt werden, wie sie zum Beispiel in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, oder Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York, beschrieben sind. Je nach den Gegebenheiten des Einzelfalls kann es bei der Synthese der Verbindungen der Formel I zur Vermeidung von Nebenreaktionen auch vorteilhaft oder notwendig sein, bestimmte funktionelle Gruppen vorübergehend durch die Einführung von Schutzgruppen zu blockieren und später dann wieder freizusetzen oder funktionelle Gruppen zunächst in Form von Vorstufen einzusetzen, aus denen in einem späteren Schritt dann die gewünschte funktionelle Gruppe erzeugt wird. Solche
- 15 Synthesestrategien und die für den Einzelfall geeigneten Schutzgruppen oder Vorstufen sind dem Fachmann bekannt. Die Ausgangsamidine der Formel II oder deren Salze, die Oxoester der Formel III und die Amine der Formel V sind kommerziell erhältlich oder können nach oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bewirken über die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC) eine Erhöhung der cGMP-Konzentration und sind deshalb wertvolle Agenzien zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einem niedrigen oder erniedrigten cGMP-Spiegel verbunden sind oder durch
- 25 einen solchen verursacht werden oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Erhöhung des vorhandenen cGMP-Spiegels angestrebt wird. Die Aktivierung der sGC durch die Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in dem unten beschriebenen Aktivitätsassay untersucht werden.

- 30 Krankheiten und pathologische Zustände, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind oder bei denen eine Erhöhung des cGMP-Spiegels angestrebt wird

und zu deren Therapie und Prophylaxe Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, oder zum Beispiel erektile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes. Verbindungen der Formel I können darüber hinaus eingesetzt werden bei der Therapie der Leberzirrhose sowie zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts und insbesondere ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der oben genannten Krankheitsbilder, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Präparate, die eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon als aktiven Bestandteil neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatine kapseln, wäßrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum

Beispiel die perkutane oder topische Applikation, zum Beispiel in Form von Salben, Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen Systemen, oder die inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt
 5 zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete
 15 Verabreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann. Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.5 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze.

20 Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halb feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für
 25 die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Mannit, pflanzliche Öle etc. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die
 30 erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln,

Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen
5 noch übliche Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-,
Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-,
Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel,
Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur
Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks,
Überzugsmittel oder Antioxidantien.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines
physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich
für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt
15 sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht,
Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen
oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen,
davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder
davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden.
20 Im allgemeinen ist eine Tagesdosis von etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.1
bis 10 mg/kg, insbesondere 0.3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei
Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung der
angestrebten Wirkung angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis
verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in
25 mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden.
Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von
der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.

Die Verbindungen der Formel I aktivieren die lösliche Guanylatcyclase. Aufgrund
30 dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin
und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für

- biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Beeinflussung der Guanylatcyclase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke, zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zell- oder Gewebeproben. Ferner können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, wie bereits oben erwähnt, als
- 5 Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

Beispiele

Beispiel 1

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin

- 15 Eine Mischung aus 19,1 g 4-Chlorbenzamidin-hydrochlorid, 15,8 g 4-Methyl-3-oxopentansäureethylester, 11,2 g Kalium-tert-butylat und 200 ml Ethanol wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abgesaugt, mit Wasser und mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 12,5 g.
- 20 Schmp.: 164°C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 2

- 25 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-trifluormethyl-pyrimidin; Schmp.: 258°C

Beispiel 3

2-(4-Chlorphenyl)-6-tert-butyl-4-hydroxy-pyrimidin; Schmp.: 193°C

- 30 Beispiel 4

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-phenyl-pyrimidin; Schmp.: 306°C

Beispiel 5

2-(4-Methylphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 164°C

5 Beispiel 6

2-(3,5-Dichlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 203°C

Beispiel 7

2-(4-Aminocarbonyl-phenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 294°C

Beispiel 8

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin

Die Mischung aus 12 g 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin und 35 ml Phosphoroxychlorid wurde 3 Stunden unter Umrühren auf 90°C erhitzt. Der größte

15 Teil des Phosphoroxychloridüberschusses wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wurde auf 100 ml Eiswasser gegeben und verrührt. Der sich bildende feste weiße Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Ausbeute: 11,4 g.

Schmp.: 74°C

20

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 9

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-trifluormethyl-pyrimidin; Schmp.: 76°C

25

Beispiel 10

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-tert-butyl-pyrimidin; Schmp.: 93°C

Beispiel 11

30 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-pyrimidin; Schmp.: 127°C

Beispiel 12

4-Chlor-2-(4-methylphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: Öl

Beispiel 13

5 4-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 59°C

Beispiel 14

4-Chlor-2-(4-cyanphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin vom Schmp. 114°C wurde in analoger Reaktion ausgehend von 2-(4-Aminocarbonylphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin erhalten.

Beispiel 15

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-((2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyrimidin-dihydrochlorid

- 15 Eine Mischung aus 534 mg 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin und 1,8 g 4-Amino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin wurde 2 Stunden unter Rühren auf 150 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml Wasser zugefügt und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, im Vakuum getrocknet und in 20 ml Ethylacetat aufgenommen. Durch Zusatz von
- 20 Chlorwasserstoff wurde die Titelverbindung gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0,8 g.
- Schmp.: 359°C

Beispiel 16

25 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-morpholino-pyrimidin

Eine Mischung aus 267 mg 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin und 522 mg Morpholin wurde 2 Stunden auf 130 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml Wasser zugefügt, die Mischung gerührt, der Feststoff abgesaugt und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Ausbeute: 0,28 g.

30 Schmp.: 123 °C

Analog den Beispielen 15 und 16 wurden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt. Ist in der Spalte "Schmp." eine Säure angegeben, so wurde die Verbindung in Form des Säureadditionssalzes mit der angegebenen Säure erhalten.

5 Die Angabe "2HCl" bedeutet, daß die Verbindung als Dihydrochlorid erhalten wurde.

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
7	CF ₃	4-Chlor-phenyl	(3-Phenyl-propyl)-amino	Öl
18	CF ₃	4-Chlor-phenyl	(2-Ethylthio-ethyl)-amino	114 (HCl)
19	CF ₃	4-Chlor-phenyl	(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-amino	128 (2HCl)
20	CF ₃	4-Chlor-phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	119
21	Isopropyl	2-Pyridyl	Benzyl-amino	150
22	Isopropyl	2-Pyrazinyl	Thiomorpholino	107
23	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
24	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Cyclopentyl-amino	66
25	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	Öl
26	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
27	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	292 (2HCl)

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
28	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Piperidino	75
29	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Pyrrolidino	215 (HCl)
30	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Thiomorpholino	215 (HCl)
31	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-amino	213 (HCl)
32	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Butyl-amino	Öl
33	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-ethyl-amino	Öl
34	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-butyl-amino	165 (HCl)
35	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-propyl-amino	176 (HCl)
36	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-allyl-amino	118
37	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	127 (HCl)
38	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	68
39	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Benzyl-amino	108
40	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Methoxy-ethyl)-amino	152 (HCl)
41	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Ethylmercapto-ethyl)-amino	148 (HCl)

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
42	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(3-Morpholino-propyl)-amino	245 (2HCl)
43	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Ethyl)-(benzyl)-amino	Öl
44	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	189
45	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	1,3-Thiazolidin-3-yl	77
46	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-(Dimethylamino-sulfonyl)-piperazino	150
47	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Benzyl-piperazino	265 (2HCl)
48	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-((Isopropylamino-carbonyl)-methyl)-piperazino	133
49	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	122
50	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(2-Methoxy-ethyl)-amino	94
51	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	143
52	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Morpholino	136
53	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	4-(Dimethylamino-sulfonyl)-piperazino	168
54	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-yl)-amino	142
55	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Morpholino	193

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
56	Phenyl	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	167
57	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	130
58	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(3-(Imidazol-1-yl)-propyl)-amino	154
59	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-amino	103 (HCl)
60	Phenyl	4-Chlor-phenyl	4-Carboxy-1,3-thiazolidin-3-yl	113
61	Isopropyl	2-Thienyl	Pyrrolidino	74
62	Isopropyl	2-Thienyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	103
63	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Di-ethyl-amino	132
64	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Butyl-amino	95 (HCl)
65	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Thiomorpholino	175
66	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Thiomorpholino	119
67	Isopropyl	4-Pyridyl	Butyl-amino	101
68	Isopropyl	4-Pyridyl	(3-Phenyl-propyl)-amino	Harz
69	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Di-propyl-amino	72
70	CF ₃	4-Chlor-phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	119
71	CF ₃	4-Chlor-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	181

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
72	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	3,3-Dimethyl-piperidino	Öl
73	CF ₃	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	108
74	CF ₃	4-Chlor-phenyl	Morpholino	184
75	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	151
76	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	164
77	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	174
78	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	(2-Hydroxy-ethyl)-amino	88
79	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Butyl-amino	190 (HCl)
80	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Di-ethyl-amino	Öl
81	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Morpholino	138
82	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Thiomorpholino	130
83	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	123
84	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Di-propyl-amino	Öl
85	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Di-propyl-amino	Öl

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
86	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Di-ethyl-amino	180 (HCl)
87	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	(3-Hydroxy-propyl)-amino	86
88	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Butyl-amino	Öl
89	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Morpholino	95
90	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Thiomorpholino	107
91	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	4-Methyl-piperazino	70
92	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Ethyl)-(butyl)-amino	Öl
93	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Methyl)-(butyl)-amino	Öl
94	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-(2-Pyridyl)-piperazino	166
95	CF ₃	4-Chlor-phenyl	4-(2-Pyridyl)-piperazino	174
96	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	cis/trans-2,6-Dimethyl-morpholino	Öl
97	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	Öl
98	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl
99	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	192

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
100	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	Öl
101	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	117
102	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
103	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl
104	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	114
105	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Diisopropylamino-ethyl)-amino	219 (2HCl)
106	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	227 (2HCl)
107	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-amino	250 (2HCl)
108	Phenyl	4-Chlor-phenyl	cis/trans-2,6-Dimethyl-morpholino	187
109	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
110	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl
111	Phenyl	4-Chlor-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	204
112	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	126
113	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	(4-Hydroxy-butyl)-amino	93

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
114	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	70
115	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Butyl-amino	89
116	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Cyclopentyl-amino	141
117	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	(4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	101
118	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	149
119	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Di-propyl-amino	80
120	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	117
121	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Morpholino	224
122	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	4-Methyl-piperazino	152
123	Isopropyl	2-Methyl-thiazol-4-yl	Di-propyl-amino	Öl
124	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopentyl-amino	82
125	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	138
126	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Amino-cyclohexyl)-amino	128
127	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(cis/trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	Öl

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
128	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(4-Methyl-cyclohexyl)-amino	Öl
129	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Cyclohexyl)-(methyl)-amino	88
130	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-amino	Öl
131	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-2-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	Öl
132	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopentylamino	89
133	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	173
134	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopentyl-amino	99
135	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	95
136	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Hydroxy-piperidino	121
137	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(4-Hydroxy-butyl)-amino	Öl
138	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Benzimidazol-2-yl-methyl)-amino	112
139	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclobutyl-amino	70
140	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclononyl-amino	Öl
141	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	3-Diethylaminocarbonyl-piperidino	Öl

Bsp. Nr.	R ⁴	R ³	R ¹ R ² N	Schmp. (°C)
142	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopropyl-amino	Öl
143	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	((R)-1-Phenyl-ethyl)-amino	Öl
144	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	((S)-1-Phenyl-ethyl)-amino	Öl

Beispiel 145

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin

- 5 0,25 g 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-thiomorpholino-pyrimidin wurden in 1 ml Eisessig gelöst und mit 0,068 ml einer 35%igen Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Nach 2 Stunden wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wurde zweimal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt. Der
- 10 Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 0.18 g.
Schmp.: 171°C

Analog wurden die folgenden Sulfoxide und Sulfone hergestellt:

15 Beispiel 146

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1,1-dioxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 226°C

Beispiel 147

- 20 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-1,3-thiazolidin1-yl)-pyrimidin; Schmp.: 128°C

Beispiel 148

2-(4-Chlorphenyl)-4-((2-ethylsulfinyl-ethyl)-amino)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 103°C

5 Beispiel 149

6-Isopropyl-2-(4-methylphenyl)-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 152°C

Beispiel 150

2-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 187°C

Pharmakologische Untersuchungen

15 1) Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase

Die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Pyrophosphat katalysiert, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit Hilfe eines Enzym-Immuno-Assays (EIA) der Firma Amersham quantifiziert. Dazu wurden die Prüfsubstanzen zunächst mit sGC in Mikrotiterplatten inkubiert und dann die Menge des entstandenen cGMP bestimmt.

Die eingesetzte sGC war aus Rinderlunge isoliert worden (siehe Methods in Enzymology, Band 195, S. 377). Die Testlösungen (100 µl pro well) enthielten 50 mM Triethanolamin(TEA)-Puffer (pH 7.5), 3 mM MgCl₂, 3 mM reduziertes Glutathion (GSH), 0.1 mM GTP, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX), geeignet verdünnte Enzymlösung sowie die Prüfsubstanz bzw. bei den Kontrollversuchen Lösungsmittel. Die Prüfsubstanzen wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und die Lösung mit DMSO/Wasser verdünnt, so daß die Endkonzentration c an Prüfsubstanz im Testansatz 50 µM betrug. Die DMSO-Konzentration im Testansatz betrug 5 % (v/v).

Die Reaktion wurde durch Zugabe der sGC gestartet. Der Reaktionsmix wurde für 15 bis 20 Minuten bei 37 °C inkubiert und dann durch Eiskühlung und Zugabe des Stop-Reagenz (50 mM EDTA, pH 8.0) gestoppt. Ein Aliquot von 50 µl wurde entnommen und zur Bestimmung des cGMP-Gehaltes mit dem Acetylierungs-

- 5 Protokoll des Amersham-cGMP-EIA-Kits eingesetzt. Die Absorption der Proben wurde bei 450 nm (Referenz Wellenlänge 620 nm) in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen. Die cGMP-Konzentration wurde über eine Eichkurve ermittelt, die unter denselben Versuchsbedingungen erhalten wurde. Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird angegeben als n-fache Stimulation der basalen Enzymaktivität, die bei den Kontrollversuchen (mit Lösungsmittel statt Prüfsubstanz) gefunden wurde (berechnet nach der Formel

$$\text{n-fache Stimulation} = [\text{cGMP}]_{\text{Prüfsubstanz}} / [\text{cGMP}]_{\text{Kontrolle}}).$$

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

15

Verbindung des Beispiels Nr.	n-fache Stimulation bei c = 50 µM
23	>8
25	28
29	>4
30	>4
32	>4
33	>16
34	>4
35	>16
36	>8
38	>8
43	>4
44	>4

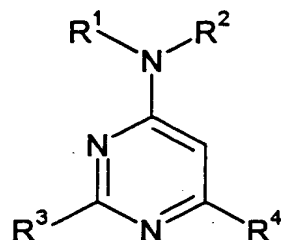
Verbindung des Beispiels Nr.	n-fache Stimulation bei $c = 50 \mu\text{M}$
---------------------------------	---

45	>4
52	>8
63	>8
66	>4
69	>4
77	30
79	>4
80	>16
81	>4
82	>4
84	>16
85	>16
86	>16
88	>8
89	>8
90	>16
97	>16
98	>8
99	>4
100	>8
112	>8
124	>16
125	32
133	>16
137	>16

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,

5



in der

R^1 für (C_1-C_8) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene

10 Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkyl-S(O)_m-, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann, (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene

15 Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR^7 und S(O)_m enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Aryl- (C_1-C_4) -alkyl- substituiert sein kann, steht;

und

R^2 für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder

20 verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkyl-S(O)_m-, R^5R^6N und Aryl substituiert sein kann, (C_3-C_9) -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder

25 verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR^7 und S(O)_m enthält und der

durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- substituiert sein kann, steht;

oder

- 5 R¹R²N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹ und R² tragenden Stickstoffatom ein weiteres Hetero-Ringglied aus der Reihe O, NR⁷ und S(O)_m enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, R⁸R⁹N, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und R⁸R⁹N-CO substituiert sein kann;

R³ für Aryl steht;

R⁴ für (C₂-C₅)-Alkyl, Trifluormethyl oder Aryl steht;

15

R⁵ und R⁶ für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl stehen oder die Gruppe R⁵R⁶N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R⁵ und R⁶ tragenden

- 20 Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)_m oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der an Ringkohlenstoffatomen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino tragen kann und an einem Ringstickstoffatom einen Rest R⁷ tragen kann;

25

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl-(C₁-C₄)-alkyl-, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl-, Hydroxycarbonyl-(C₁-C₄)-alkyl-, ((C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl)-(C₁-C₄)-alkyl-, R⁸R⁹N-CO-(C₁-C₄)-alkyl, R¹⁰-SO₂ oder Aryl steht, wobei R⁷ dann, wenn diese Gruppe an einem für R¹R²N stehenden Piperazinorest steht, nicht für carbocyclisches Aryl oder carbocyclisches Aryl-(C₁-C₄)-alkyl- stehen kann;

30

R^8 und R^9 für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl stehen;

R^{10} für (C₁-C₄)-Alkyl, Aryl oder R^8R^9N steht;

5

Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, CF₃, NO₂, OH, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₂-C₄)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₂)-Alkylendioxy, NH₂, -NH-(C₁-C₄)-Alkyl, -N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, NH-CHO, -NH-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, CN, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, CO-OH, CO-O-(C₁-C₄)-Alkyl, CHO und CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

15

m für 0, 1 oder 2 steht;

20 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind, in denen gleichzeitig R^4 für tert-Butyl oder Trifluormethyl steht, R^3 für Phenyl steht, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O- R^{11} und CF₃ substituiert sein kann, R^1R^2N für R^{11} -NH, $(R^{11})_2N$ oder $R^{12}R^{13}N-(CH_2)_p$ -NH steht, p für 2 oder 3 steht, R^{11} für gesättigtes unsubstituiertes (C₁-C₄)-Alkyl- steht und R^{12} und R^{13} für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und R^{11} stehen oder die Gruppe $R^{12}R^{13}N$ für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R^{12} und R^{13} tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-

25

30

Ringglied noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen Arylrest oder durch einen Aryl-(C₁-C₄)-alkylrest substituiert sein kann, wobei die Arylgruppe durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O-R¹¹ und CF₃ substituiert sein kann.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

R¹ für (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; und

R² für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-

Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; oder

R¹R²N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R¹ und R² tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)_m oder ein einen Rest R⁷ tragendes Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, R⁸R⁹N, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl und R⁸R⁹N-CO substituiert sein

kann; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin,

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene

Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N

und Aryl substituiert sein kann, oder für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R² für Wasserstoff steht, oder R¹ und R² für gleiches oder verschiedenes (C₁-C₄)-Alkyl stehen, das durch einen
 5 oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl-S(O)_m-, R⁵R⁶N und Aryl substituiert sein kann; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin R¹ für (C₃-C₉)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R² für Wasserstoff steht;
 in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen,
 15 und ihre physiologisch verträglichen Salze.

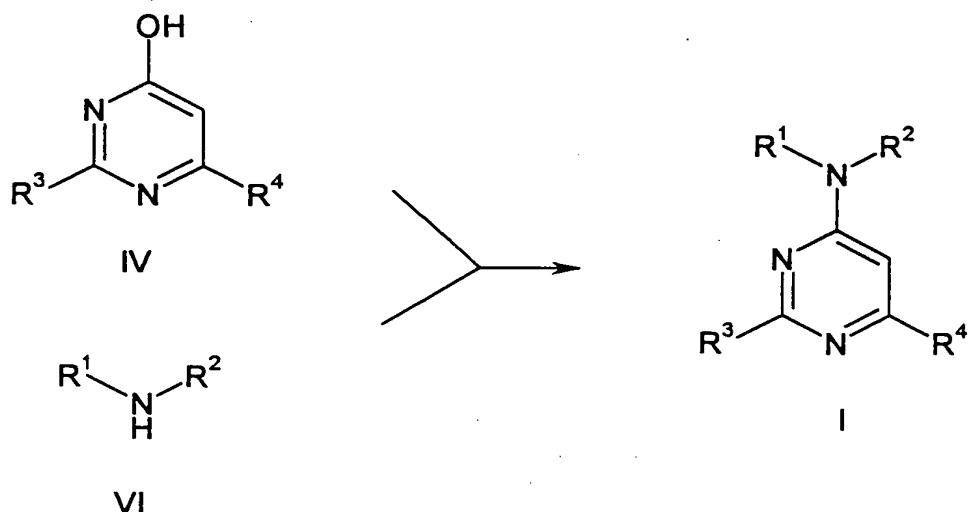
5. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin R¹R²N für einen Rest aus der Reihe Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino (und dessen S-Oxide) und Piperazino steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon
 20 in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin R³ für substituiertes Phenyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen
 25 Salze.

7. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, worin R⁴ für (C₃-C₄)-Alkyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen
 30 Salze.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein 4-Hydroxypyrimidin der Formel IV aktiviert wird und dann mit einem Amin der Formel VI umgesetzt wird,

5



wobei R¹, R¹, R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen haben.

10

9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel.

10. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere

15 Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.

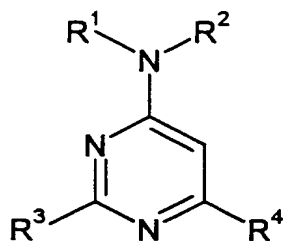
20 11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase.

12. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, Angina pectoris,
- 5 Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes oder Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

Zusammenfassung

5 Substituierte 4-Amino-2-aryl-pyrimidine, ihre Herstellung, ihre Verwendung und sie
enthaltende pharmazeutische Präparate

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



10 in der R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben,
die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten
sind, zum Beispiel von Herz-Kreislaufferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina
15 pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der
Formel I haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von
cyclicischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie
und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt
verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von
20 Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung zur Therapie und Prophylaxe der
bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür,
sowie pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten.